

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

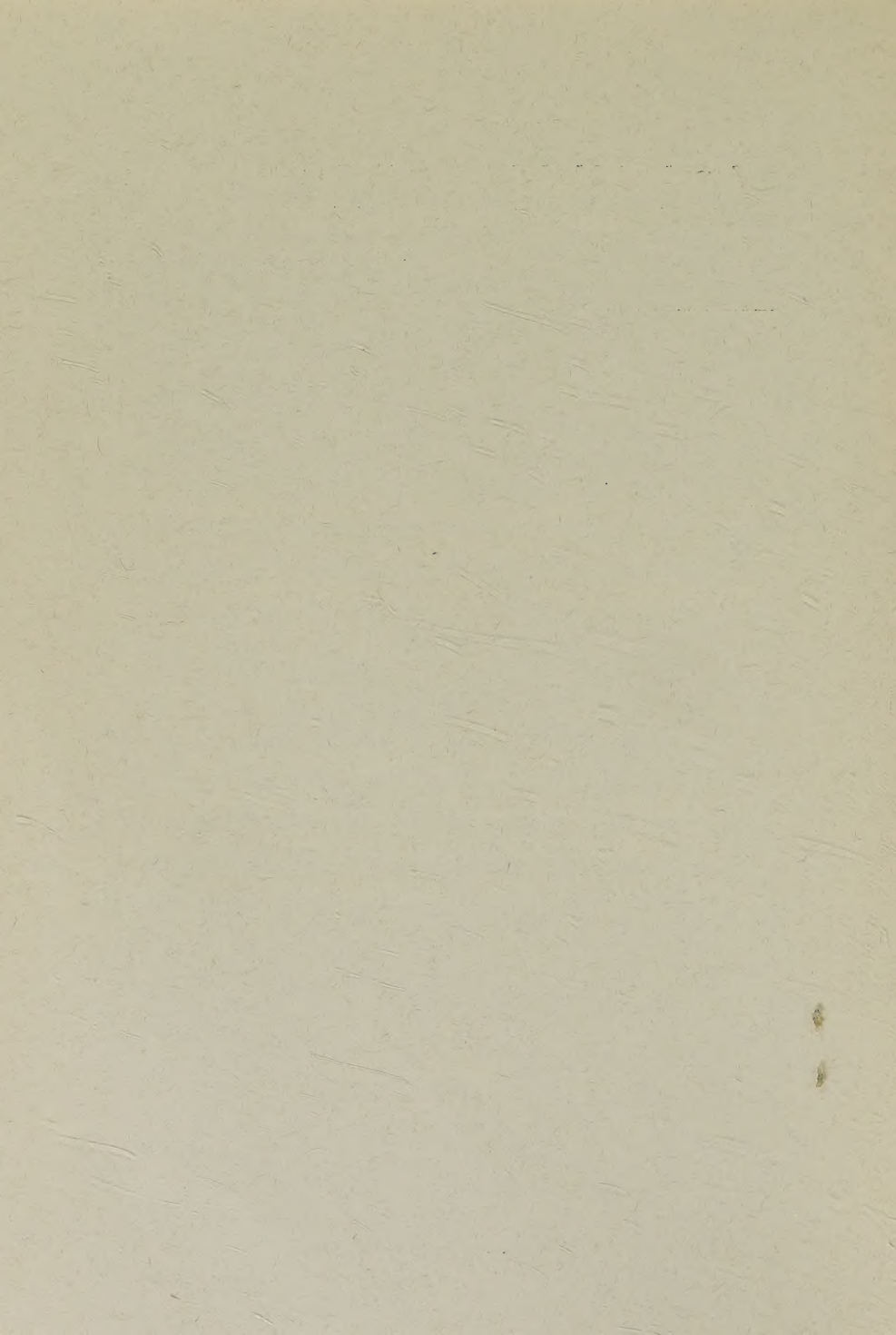
(Direktor Prof. Dr. med. H. P. Wolff)

**Fäkale Trypsin- und Chymotrypsinausscheidung
bei Pankreasresezierten und Einfluß von
mikrobieller Lipase auf pankreatogene Steatorrhoe**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Annette Voß
aus Finnentrop

Mainz 1976



Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor Prof. Dr. med. H. P. Wolff)

Fäkale Trypsin- und Chymotrypsinausscheidung bei
Pankreasresezierten und Einfluß von mikrobieller
Lipase auf pankreatogene Steatorrhoe

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den Medizinischen
Fachbereichen

vorgelegt von

Annette Voß

aus

Finnentrop

Mainz 1976

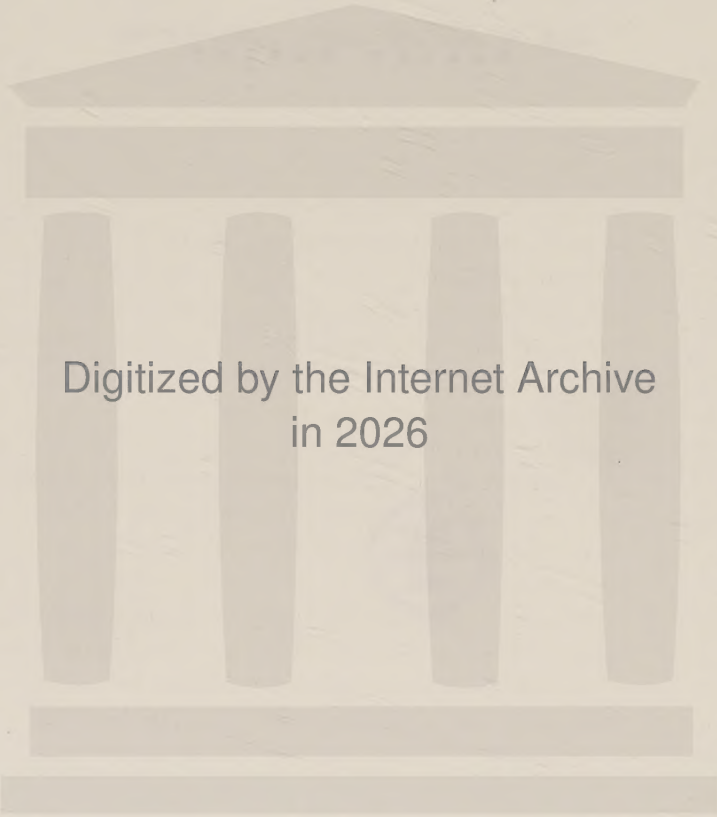
Fachbereichsdekan: Dr. med. E. Straub

Referent : Prof. Dr. med. K. Ewe

Korreferent : Prof. Dr. med. J. Weis



Meiner Mutter



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556033_0004

Inhaltsangabe

1. Einleitung
 - 1.1. Exkretorische Pankreasfunktion
 - 1.2. Verdauungsleistung nach Pankreaslinksresektion
 - 1.3. Verdauungsleistung nach totaler und partieller Duodeno-Pankreatektomie
2. Patienten und Untersuchungsmethoden
 - 2.1. Kasuistik
 - 2.1.1. Total Duodeno-Pankreatektomierte
 - 2.1.2. Partiiell Duodeno-Pankreatektomierte
 - 2.1.3. Subtotal Pankreasresezierte (n. Child)
 - 2.2. Untersuchungsgang
 - 2.2.1. Ambulante Untersuchung
 - 2.2.2. Stationäre Untersuchung
 - 2.2.2.1. Kontrolle
 - 2.2.2.2. Gabe von mikrobieller Lipase
 - 2.3. Stuhluntersuchungsmethoden
 - 2.3.1. Quantitative Stuhlfettbestimmung nach Van De Kamer
 - 2.3.2. Trypsin- und Chymotrypsinbestimmung nach Willig
 - 2.3.2.1. Erstellung der Eichkurven für Trypsin und Chymotrypsin
 - 2.4. Bestimmung der zeitlichen enzymatischen Stabilität
 - 2.5. Vergleich des Enzymgehaltes in willkürlich entnommenen und in homogenisierten Stuhlproben
 - 2.6. Ermittlung der Normalwerte der fäkalen Enzymausscheidung
3. Ergebnisse
 - 3.1. Fettverdauung nach Pankreasresektion
 - 3.2. Therapie der Steatorrhoe mit Lipase

- 3.3. Fäkale Trypsin- und Chymotrypsinausscheidung bei Normalpersonen
- 3.4. Vergleich Enzymausscheidung - Stuhlfettgehalt
- 3.5. Enzymatischer Aktivitätsverlust durch Lagerung
- 3.6. Vergleich der Enzymkonzentrationen in willkürlich entnommenen und Proben aus homogenisiertem Stuhl
4. Diskussion
 - 4.1. Ausmaß der Malassimilation nach Pankreasresektion
 - 4.2. Postoperative pankreatogene Maldigestion
 - 4.3. Wertigkeit der fäkalen Chymotrypsin- und Trypsinbestimmung
 - 4.4. Therapeutische Probleme
 - 4.5. Vergleich Stuhlfett - fäkale Enzyme
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Nach Pankreasoperationen können bei gleichzeitiger Magenresektion nach B II, Duodenektomie, Pankreato-Jejunostomie und Cholecystektomie Störungen der Digestion und Resorption eintreten. Ihr Ausmaß, ihre mögliche Beeinflussung und die Erfassung ihrer pankreatischen Komponente stellen das Thema dieser Arbeit dar.

Zunächst sollen kurz die exkretorische Pankreasfunktion und die möglichen Ursachen postoperativer Malabsorptionssyndrome erläutert werden.

1.1. Exkretorische Pankreasfunktion

Das Pankreas beteiligt sich an der Verdauung durch seine hydrokinetische und seine ekbolische Funktion (4). Die erstere umfaßt Bicarbonat-Sekretion und damit Herstellung des pH-Optimums für die Verdauungsenzyme im Duodenum; die Wasserabgabe erfüllt die Vehikelfunktion für Ionen und Enzyme. Die zweite ist die Bereitstellung von Verdauungsenzymen, von denen als wichtigste erwähnt seien die alpha-Amylase, die Lipase und verschiedene Peptidasen (20). Die Sekretion wiederum wird neural (vagal) und hormonal (duodenales Sekretin und Pankreocymin, antrales Gastrin) gesteuert (43).

Eine exkretorische Funktionsstörung betrifft vor allem die Fettverdauung, während Kohlenhydrat- und Eiweißverdauung weniger betroffen sind (31,51).

Die Fettassimilation ist komplexer als die der anderen Nahrungsstoffe, da die Fette erst wasserlöslich gemacht werden müssen, bevor sie der Lipolyse und Resorption unterworfen werden können (29). Dies geschieht durch die konjugierten Gallensäuren. Die Nahrungsfette werden nach unvollständiger Hydrolyse durch

eine Magenlipase (8) im Duodenum durch die Gallensäuren emulgiert. Die Pankreaslipase, die wichtigste Lipase im Intestinum (43), spaltet nun schrittweise an der Grenzfläche zwischen Wasser und Fett Fettsäuren ab. Die entstehenden Fettsäuren und Monoglyceride bilden zusammen mit Cholesterin, Lysolecithin und den Gallensäuren Micellen. Aus diesen Micellen werden die Fettsäuren, die Monoglyceride und das Cholesterin durch den Bürstensaum der Mucosazellen im Duodenum und Jejunum resorbiert (44). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß Fette im wesentlichen Umfang nur aufgenommen werden, wenn Lipase und Gallensäuren gleichzeitig vorhanden sind (43).

Es stellt sich damit die Frage, welche Störungen der Digestion und Resorption, insbesondere der Fette, nach Pankreasoperationen auftreten können.

1.2. Verdauungsleistung nach Pankreaslinksresektionen

Bei Linksresektionen wird Pankreasparenchym in unterschiedlichem Ausmaß bis zu 95 % reseziert, dabei jedoch die normale Mündung des Dc. pankreaticus und die volle Kontinuität des Magendarmkanals erhalten.

Spezielle Untersuchungen über die Verdauungsleistungen nach diesen Operationen liegen kaum vor. Tierexperimentell war nach einer 70% Resektion weder die ekbolische noch die hydrokinetische Funktion gestört. Auch bei 95% Resektion waren Sekretions- und Bicarbonatvolumen normal; die Trypsin- und Amylaseaktivitäten zeigten postoperativ nach 5 Wochen unter Pankreocyminstimulation normale Werte. Nur die Ausscheidung von langkettigen Triglyceriden war um 30-50% gegenüber der Kontrollgruppe erhöht (26). Beim Menschen wurde nach 95% Resektion noch eine Fettresorption von 73-91% gefunden (27).

Diese Untersuchungen zeigen die große Reservekapazität des Pankreas. Die geringen funktionellen Ausfälle könnten zum einen auf einer gesteigerten Aktivität der restlichen Pankreaszellen beruhen, zum anderen aber auch auf einer hohen Zellregenerationsrate (19,32).

Andererseits können chronische Entzündungen nach Resektionen im erhaltenen Parenchym weiterschreiten und so zum vollständigen Funktionsausfall führen (26,38).

1.5. Verdauungsleistung nach partieller und totaler Duodeno-Pankreatektomie

Charakteristisch für Duodeno-Pankreatektomien ist, daß neben der Pankreasresektion auch wesentliche Teile des Magendarmtraktes ausfallen durch eine Magenresektion nach B II, Duodenektomie, Pankreatiko-Jejunostomie und Cholecystektomie. Postoperativ auftretende Malabsorptionssyndrome können so die verschiedensten Ursachen haben.

Zum einen können sie pankreatogen bedingt sein: sowohl bei totaler Duodeno-Pankreatektomie durch vollständigen Funktionsausfall, als auch nach partieller Resektion durch postoperatives Weiterschreiten einer Entzündung, Gangobstruktionen oder Strikturen (30).

Zum anderen können sie durch die Magenresektion bedingt sein. Eine sekundäre Pankreasinsuffizienz kann aus dem Mangel des hormonalen Reizes resultieren, wenn nach Duodenektomie die Stimulation durch Sekretin und Pancreocymmin abnimmt bzw. verspätet einsetzt. So wurde 6 Jahre postoperativ in einem Kollektiv von 53 Magenresezierten im Stimulationstest in einem hohen Prozentsatz eine verminderte Pankreassekretion gefunden (5).

Andere Autoren beobachteten in 50% der Fälle nach Magenresektion eine, klinisch jedoch meist symptomlose, Steatorrhoe (22), eine Malassimilation in 1 % (22,25).

Diese kann aber auch oder mit bedingt sein durch eine gestörte Absorption, wie beim Syndrom der zuführenden Schlinge, bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms durch Magenacidität (37) oder beschleunigter Darmpassage.

Das Syndrom der zuführenden Schlinge, durch Stase von Galle und Pankreassekret in dem ausgeschalteten Duodeno-Jejunalsegment bedingt, kann einmal über eine pankreatozibale Asynchronie, d. h. unkoordinierte Vermischung von Verdauungssäften und Speisebrei, zur Malassimilation führen. Zum anderen begünstigt die Stase das Wachstum von Bakterien. Folgen der abnormen Keimbesiedlung sind: 1. eine Steatorrhoe infolge vorzeitiger bakterieller Dekonjugation von Gallensäuren und damit gestörter Fettemulgation und Micellenbildung (18,45); 2. die freien Gallensäuren ihrerseits interferieren bei der Resorption mit Kohlenhydraten und Fettsäuren, es kommt zu deren Malabsorption (22,21); 3. Vitamin B₁₂ wird von den Bakterien verbraucht, es kommt zur Mangelresorption (34).

Eine pathologische Bakterienbesiedlung mit den oben genannten Folgen kann auch aus einer resektionsbedingten Verminderung der Magenacidität resultieren (37,53).

Durch die Magen- und Dünndarmresektion kommt es zu einer beschleunigten Darmpassage. Neben der Verminderung der resorbierenden Oberfläche kann auch die verkürzte Einwirkungszeit der Verdauungsenzyme zu einer Malassimilation führen.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage, wie sich eine Pankreasresektion auf die Fettresorption auswirkt. Es wird versucht, durch quantitative Bestimmung von Stuhlfett und fäkalem Trypsin und Chymotrypsin den Anteil der Maldigestion an der Steatorrhoe zu erfassen und ferner die Beeinflussbarkeit der gestörten Fettverdauung durch Substitution von mikrobieller Lipase zu ermitteln.

2. Patienten und Untersuchungsmethoden

2.1. Kasuistik

In dieser Studie wurden Patienten untersucht, bei denen in den Jahren 73/74 in der Chir. Univ.-Klinik Mainz das Pankreas partiell oder total reseziert wurde.

Dabei wurden drei Patientengruppen gebildet; 1. Total Duodeno-Pankreatektomierte, 2. Subtotal Pankreasresezierte, 3. Partiell Duodeno-Pankreatektomierte

2.1.1. Total Duodeno-Pankreatektomierte

Tab. 1, Pat. 1-3

2.1.2. Subtotal Pankreasresezierte

Tab. 1, Pat. 4,5

2.1.3. Partiell Duodeno-Pankreatektomierte

Tab. 1, Pat. 6-15

Tab. 1 : Kasuistik

Pat	Name/geb.	Op	Anamnese	Diagnose
1	J., H. 13.6.35	18.6. 74	Alkoholabusus, seit 1955 rezidiv. stechende Schmerzen im mittleren Epigast. 1960 Gastritis, 1961 Hepatitis, Ulcus ventr., 1964 u. 1967 Hepatit. Verd.auf Pankreatitis, lat. Diab. mell., 1969 Magenresektion nach B II, ab 1970 manifeste Diab. mell.	Chron. fibrosierende, z.T. tryptische Pankreatitis
2	St.,KH. 21.12.39	11.10. 73	1971 Oberbauchkoliken mit Ikterus, Cholecystektomie, 1973 Oberbauchkoliken mit Ikterus	Chron. kalzifizierende Pankreatitis mit Ausbildung einer Zirrrose

Tab. 1, Forts.

3	W., D. 10.6.42	23.1. 73	Alkoholabusus, 1969 Cholecystektomie, 1970 rezid. Pankreat., praeop. Oberbauchsymptomatik, Ikterus	Chron. fibrosierende Pankreatitis, Fettgewebstekrosen
4	B., H. 26.12.41	19.4. 74	Alkoholabusus, 1962 Cholecystektomie, seit 1962 rezidiv. Schmerzattacken im Oberbauch	Chron. sklerosierende Pankreatitis
5	G., E. 7.8.25	30.8. 73	Alkoholabusus akutes Abdomen	Chron. rezidiv., ak. hämorrhag. Pankreatitis
6	H., P. 14.2.15	.12. 73		Pankreaskopf-Ca.
7	K., M. 15.8.23	5.10. 73	seit Juni 1973 Oberbauchbeschwerden, Ikterus	Pankreaskopf-Ca.
8	T., D. 29.8.39	26.6. 74	Alkoholabusus, seit 1972 rezidiv. Oberbauchkoliken, 1973 Cholecystektomie	Chron. fibrosierende Pankreatitis mit Ausbildung von Pseudocysten
9	E., M. 9.3.34	19.4. 74	1953 Cholecystitis, seit 1960 Pankreasanamnese, 1965 äußere Pankreascystendrainage, Cholecystektomie, 1973 Cystenrezidiv	Cystadenom, chron. granulierende Pankreatitis, mit Abzedierung, Ulcus duodeni
10	Ch., J. 17.10.21	7.2. 74	1973 Magenresektion nach B II wegen Ulcus ventric., postop. Pankreasfistel	Äußere Pankreasfistel nach tryptischem Pankreaskopfabszß
11	W., G. 29.1.26	24.5. 74	Alkoholabusus, 1971 Ikterus, präop. Unterbauchschmerzen, Papillenstenose	Chron. fibrosierende z.T. tryptische Pankreatitis

Tab. 1, Forts.

12	B., F. 11.11.32	24.6. 74	Alkoholabusus seit 1965 Pankreas- anamnese, 1972 Cholecystek- tomie	Chron. rezidiv. Kopfpankreatitis
13	R., F. 4.2.06	22.6. 73	seit 1966 Diab. mell., Fettleber- zirrhose, präop. an- dauernde Oberbauch- beschwerden, Papil- lenstenose	Chron.fibrosierende Pankreatitis
14	H., G. 15.1.33	8.1. 74	seit 1972 Oberbauch- koliken, jetzt un- geklärte gastro- intestinale Blu- tung	Chron. rezidiv. Kopfpankreatitis mit Duodenalstenose
15	K., K. 16.11.36	28.5. 74	1967 Gastroduodeni- tis, 1970 Ulcus ventriculi, 1973 Dünndarmileus, Nov. 1973 zunehmende Oberbauchbeschwer- den, Ikterus	Chron.fibrosierende Pankreatitis

2.2. Untersuchungsgang

2.2.1. Ambulante Untersuchung

Die pankreasoperierten Patienten wurden zu einer ambulanten Nachuntersuchung einbestellt. Es sollte festgestellt werden, welche und wieviele Patienten eine Maldigestion aufwiesen und wie das postoperative Befinden war. So wurden Anamnese und Untersuchungsbefund erhoben (Prof. Dwe), und folgende Laboruntersuchungen durchgeführt: ESG, EF, EZ, Quick, G17H,

SGOT, SGPT, AP, gammaGT, Bilirubin, Cholesterin, Triglyceride, Fe, Elektrolyte, Lipase, Amylase i.S./i.U., Urinstatus. Die Untersuchung der Verdauungsleistung erfolgte durch die Analyse eines über 2 Tage gesammelten Stuhls. Zwei Tage vor und während der Stuhlsammlung nahmen die Patienten keine Verdauungsenzyme ein. Es wurden bestimmt: Stuhlgewicht, Stuhlfett, fäkales Trypsin und Chymotrypsin.

2.2.2. Stationäre Untersuchung

2.2.2.1. Kontrolle

Patienten, bei denen bei der ambulanten Untersuchung eine Steatorrhoe festgestellt ($> 10\text{g/Tag}$) worden war, wurden unter stationären Bedingungen weiteruntersucht. Die Stuhlfettbestimmung wurde unter bilanzierter Fettzufuhr (100g/Tag) durchgeführt. Zu Beginn der Untersuchung nahmen die Patienten zur Stuhlmarkierung eine Carmin-Oblate; bei Rotfärbung des Stuhls begann die 3-tägige Sammelperiode. Außerdem wurden das fäkale Trypsin und Chymotrypsin bestimmt.

2.2.2.2. Gabe von mikrobieller Lipase

Daran schloß sich eine weitere 3-tägige Stuhlsammlung an, während der die Patienten 3×3 Kapseln Lipase (= 45000 E) zu den Mahlzeiten bekamen. Wiederum wurde der Stuhl zu Beginn mit Carminpulver markiert.

2.3. Stuhluntersuchungsmethoden

2.3.1. Quantitative Stuhlfettbestimmung nach Van De Kamer (49)

- Bedingung : 1. Der Patient bekommt eine definierte Menge Nahrungsfett/Tag (100g/Tag)
2. Die Fettbestimmung muß in einem Aliquot aus einem Homogenisat von wenigstens über 24 Stunden gesammelten Stuhl (hier 3 Tage) vorgenommen werden.

Prinzip : Durch Kochen mit Kalilauge in Äthanol werden Fette verseift. Die dabei entstehenden Alkalisalze der Fettsäuren können neben freien Fettsäuren aus einer sauren, alkoholischen Lösung durch Petroläther extrahiert und dann titrimetrisch bestimmt werden.

Methode : Der Stuhl wurde 3 Tage lang gesammelt über jeweils 24 Std. und täglich wie folgt aufgearbeitet:

1. Wiegen
2. Homogenisieren mit einem Handrührgerät
3. Einwiegen eines Aliquots von 5g in einen Erlenmeyerkolben
4. Fettbestimmung: Die entnommene Stuhlprobe wird mit 10 ml 33% KOH und 40ml 96% Äthanol versetzt und 20 min bei 80°C unter einem Rückflußkühler gekocht. Danach rasches Abkühlen unter fließendem Wasser, Zugabe von 17ml 25% HCl, nochmals schnelles Abkühlen. Nach Zugabe von 50ml Petroleumbenzin (Siedepunkt 40-60°C) 2 min lang kräftig ausschütteln. Nach vollständiger Phasentrennung werden 25ml des Petrolüberstandes in einen 100ml Erlenmeyerkolben überführt. Unter einem Rotationsverdampfer wird jetzt das Volumen bei 35-40°C eingeengt. Der Rückstand wird aufgenommen mit 10ml 96% Äthanol, 10 Tropfen Thymolblau als Indikator hinzugefügt und die Fettsäuren mit 0,1n NaOH bis zum Farbumschlag von gelb in grün (ph 8,2) titriert.

Der Fettgehalt läßt sich dann errechnen nach der .

Formel :

$$\text{Fett} \frac{\text{g}}{100\text{g Feces}} = \frac{A \cdot 284 \cdot 1,04 \cdot 2 \cdot 100}{10000 \cdot Q}$$

dabei ist A = ml zugesetzte 0,1n NaOH

Q = eingesetzte Fecesmenge

284 = mittleres Molekularge-

wicht (g) der Fettsäuren

1,04, 2, 100, 10000 = Umrechnungsfaktoren

2.3.2. Trypsin- und Chymotrypsin-Bestimmung nach Willig (52)

Vorbemerkung : Für die Enzymbestimmung wurden vom 24 Std-Sammelstuhl zuerst 2 Proben von ca. 2 g willkürlich entnommen. Dann wurde der Stuhl vor Entnahme einer weiteren Probe mit einem Handrührgerät gründlich gemischt. Die 3 Proben wurden jeweils in Plastiksraubgefäße (100ml) eingewogen, 5-15fach mit Wasser verdünnt, ca. 1 min kräftig geschüttelt, mit einem Homogenisator (Ultra-Turrax) 2mal je 45 sec unter Eiskühlung homogenisiert und dann durch eine doppelte Lage von Verbandgaze filtriert.

Material : Stuhlhomogenat

0,2m Tris-Puffer, enthaltend 0,025m CaCl_2 , ph 7,8 f. Trypsin

0,2m Tris-Puffer, enthaltend 0,066m CaCl_2 , ph 7,5,
für Chymotrypsin

0,055m PAPA

0,35m SUBSTRAT

40% Trichloressigsäure

0,1% NaNO_2

0,5% Ammoniumsulfamat

N-(Naphthyl-1-)-äthylendiammoniumdichlorid-lösung
(0,5g/ml 95% Ethanol)

Prinzip : Aus BAPA (N-alpha-Benz-oylarginin-p-nitroanilid) wird durch Trypsin, bzw. aus SUBHEPA (n-Succinyl-l-phenylalanin-p-nitroanilid) durch Chymotrypsin das intensiv gelb gefärbte p-Nitroanilin abgespalten. Wegen der Trübung und Eigenfärbung des Stuhlhomogenates kann dieses aber nicht direkt kolorimetrisch gemessen werden. Man nimmt daher eine Diazotierung und Kopplung des p-Nitroanilins vor. Der entstehende rote Azofarbstoff kann photometrisch erfaßt werden.

Methode : Für die Trypsinbestimmung werden 0,1ml BAPA mit 5 ml Tris-Puffer auf 25 °C vorgewärmt. Die enzymatische Reaktion wird durch Zugabe von 0,5 ml des Stuhlhomogenates gestartet und nach 15minütiger Inkubation durch Zusatz von 2,8 ml 40% Trichloressigsäure abgebrochen. Weiterer Vorgang s.u..

Für die Chymotrypsinbestimmung werden 0,05 ml SUBHEPA mit 3 ml Tris-Puffer auf 25 °C vorgewärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 0,5 ml Stuhlhomogenat gestartet und nach 1stündiger Inkubation durch Zusatz von 1,8 ml 40 % Trichloressigsäure abgebrochen.

Die nun folgende Diazotierung verläuft bei beiden Enzymbestimmungen gleich:

Zu je einem ml Reaktionsgemisch gibt man 1 ml 0,1% NaNO_2 , fügt nach 3 min 1 ml 0,5% Ammoniumsulfamatlösung hinzu und beendet nach weiteren 2 min den Vorgang durch Zusatz von 2 ml N-(Naphthyl-1-)-äthylldiammoniumdichloridlösung. Zwischen den einzelnen Reaktionsschritten sind die Proben gut durchzuschütteln.

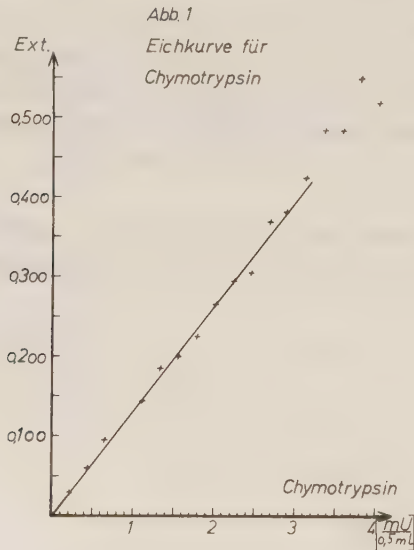
Das Reaktionsgemisch wird jetzt durch ein dichtes Faltenfilter (Schleicher/Schüll 595,5), im Kühlschrank stehend,

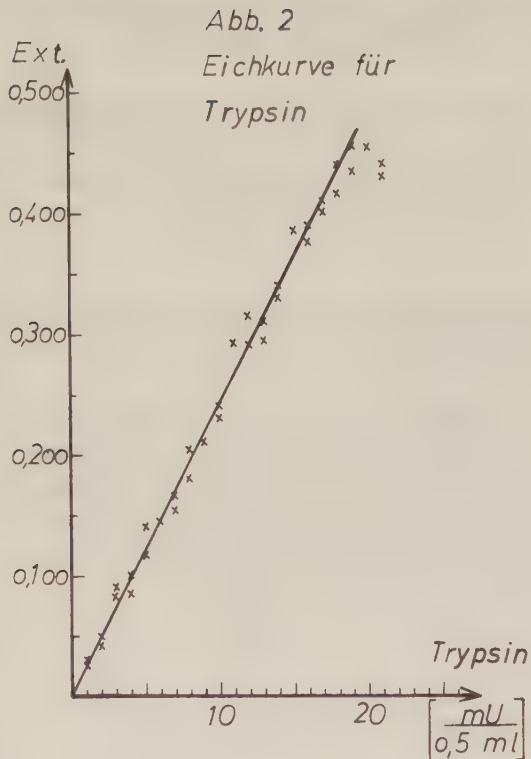
filtriert. Nach ca. 20 min kann dann gegen einen Leerwert (546nm, 1 cm Schichtdicke) photometriert werden und die erhaltene Extinktion nach folgenden Formeln ausgewertet werden :

$$\begin{aligned}\text{Trypsin } (\mu\text{g/g Stuhl}) &= \frac{\text{Ext.} \times 1000 \times 14 \times \text{Verdünnung}}{100} \\ \text{Chymotrypsin } (\mu\text{g/g Stuhl}) &= \frac{\text{Ext.} \times 1000 \times 20 \times \text{Verdünnung}}{55}\end{aligned}$$

2.3.2.1. Erstellung der Eichkurven für Trypsin und Chymotrypsin

Zur Feststellung der Linearität zwischen Extinktion und Enzymgehalt im Ansatz wurden Eichkurven aufgenommen. Dabei wurden anstelle des Stuhlhomogenates dem Ansatz Enzymlösungen in steigender Konzentration zugesetzt. Es wurden Enzympräparate der Fa. Merck verwandt. (Trypsin Merck Nr. 24579; Chymotrypsin Merck Nr. 2307) Im Extinktionsbereich von 0,025-0,400 bestand bei beiden Enzymen eine lineare Beziehung zwischen Enzymgehalt und Extinktion. Abb. 1 und 2.





2.4. Bestimmung der enzymatischen Stabilität

An Stuhlproben von 5 Patienten wurde die Stabilität von Trypsin und Chymotrypsin über einen Zeitraum von 10 Tagen im Abstand von jeweils 2-3 Tagen gemessen. Der Stuhl wurde wie unter 2.3.2. (Vorbemerkung) verarbeitet. Anschließend wurden Portionen von ca. 5 ml dieser Aufarbeitung in Plastikröhrchen gefüllt und z.T. bei -20°C , z.T. bei 4°C im Kühlschrank bis zur Weiterbearbeitung gelagert.

2.5. Vergleich des Enzymgehaltes in willkürlich entnommenen und in homogenisierten Stuhlproben

Vor der Aufarbeitung des Stuhls mit dem Handrührgerät wurden 2 Proben von ca. 2g willkürlich dem Stuhl entnommen. Die Enzymkonzentrationen wurden getrennt gemessen und dann zur Auswertung der Mittelwert bestimmt.

2.6. Ermittlung der Normalwerte der fäkalen Enzymkonzentrationen

Untersucht wurden nach der oben genannten Methode (2.3.2.) die 24-Std.-Stuhlhomogenisate von 16 Probanden, die anamnestisch keine Anzeichen einer gastroenterologischen Erkrankung aufwiesen. Bei den Untersuchten handelte es sich um Klinikpersonal, Studenten und Patienten.

3. Ergebnisse

3.1. Fettverdauung nach Pankreasresektion

Vorbemerkung : Von Oktober 1974 bis März 1975 wurden insgesamt 25 Patienten, die in den Jahren 1973/1974 pankreasreseziert worden waren, zu einer Nachuntersuchung einbestellt. Von diesen kamen 15, 5 waren verstorben, die restlichen 5 blieben aus unbekannten Gründen fern.

Die Fettresorption wurde durch das Ausmaß der Pankreasresektion nicht einheitlich beeinflusst. Die Fettausscheidung der 15 Patienten reichte von 2,64 g/Tag bis zu 81,95 g/Tag. Eine

Steatorrhoe unterschiedlichen Ausmaßes trat dabei in 10 Fällen auf. Tab. 2.

Tab. 2 : Steatorrhoe nach Pankreasresektion

Pat.	Name	Op*	Stuhlgewicht (g/Tag)	Gesamt fett (g/Tag)
1	J.,H.	TDP	676,7	81,95
2	St.,KH.	TDP	585,6	71,91
3	W.,D.	TDP	672,7	68,93
4	B.,H.	SP	609,0	14,98
5	G.,E.	SP	261,2	4,17
6	H.,P.	PDP	297,3	27,56
7	K.,M.	PDP	210,7	10,36
8	T.,D.	PDP	254,3	13,07
9	E.,M.	PDP	179,7	23,66
10	Ch.,J.	PDP	227,0	8,85
11	W.,G.	PDP	190,9	7,07
12	B.,F.	PDP	181,1	7,52
13	R.,F.	PDP	108,8	6,56
14	H.,G.	PDP	139,7	2,64
15	K.,K.	PDP	87,0	4,96

*TDP = Totale Duodeno-Pankreatektomie

SP = Subtotale Pankreasresektion

PDP = Partielle Duodeno-Pankreatektomie

Am ausgeprägtesten war die Fettausscheidung bei den drei totalpankreatektomierten Patienten (Pat. 1,2,3).

Unterschiedliche Steatorrhoegrade wies die Gruppe der partiell Duodeno-Pankreatektomierten auf. Der Fettgehalt reichte von 2,64 g/Tag (Pat. 14), über gerade an der Normgrenze lie-

gende Werte (Pat. 11,12,13) bis zu Werten über 23 g/Tag. Die beiden wegen eines Pankreas-Ca. operierten Patienten (Pat. 6,7) wiesen deutlich pathologische Werte auf, ebenso diejenigen, bei denen neben einer chronischen Pankreatitis eine Pankreascyste (Pat. 9), bzw. Pseudocyste (Pat. 8) bestanden hatte.

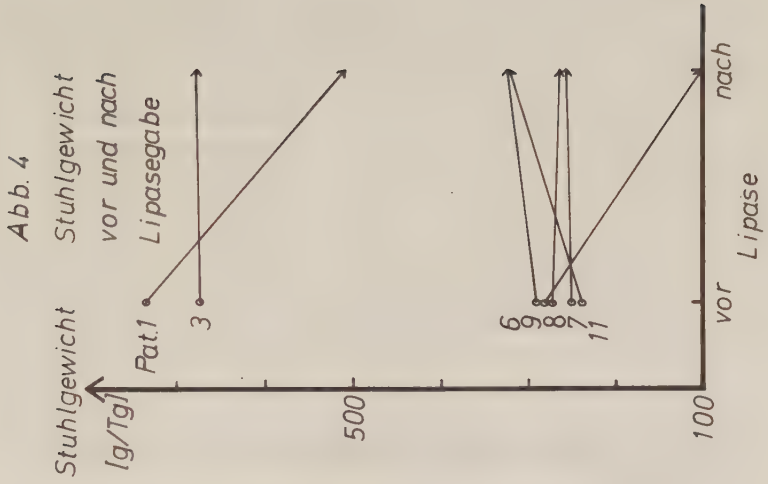
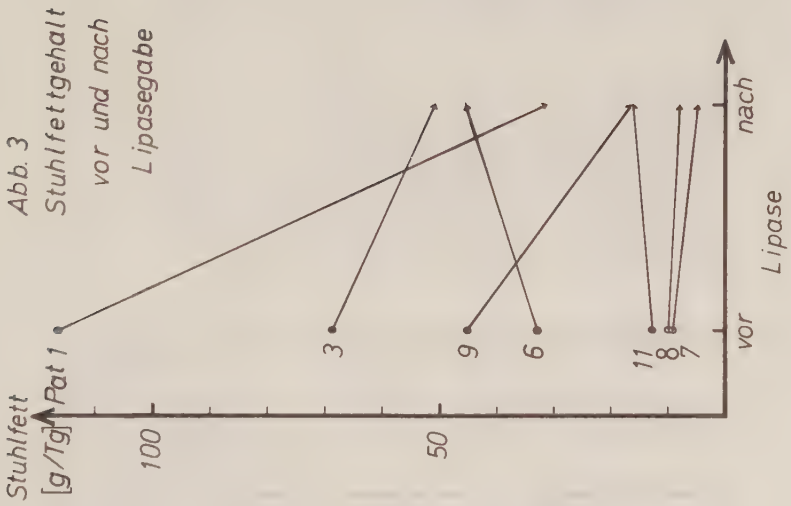
Die Fettverdauung der subtotal Pankreasresezierten, bei denen nur noch ein schmaler Saum Pankreasparenchym erhalten war, war bei einem Patienten (Pat. 5) normal. Der wegen einer sklerosierenden Pankreatitis operierte Patient (Pat. 4) hatte im Gegensatz zu den andern Untersuchten die Enzymsubstitution (Pankreon ^(R)) während der Stuhlsammlung nicht abgesetzt. Trotzdem war sein Stuhlfettgehalt deutlich pathologisch.

3.2. Therapie der Steatorrhoe mit Lipase

Die Fettassimilation wurde durch mikrobielle Lipase nicht einheitlich beeinflusst.

Bei fünf der sieben untersuchten Patienten wurde die Fettausscheidung durch 9 Kapseln (=45000 E Lipase/Tag) gesenkt (Pat. 1,3,7,8,9).

Bei den beiden anderen Probanden (Pat. 6,11) stiegen unter der Medikation sowohl das Stuhlfett als auch das -gewicht an. Einer dieser beiden Patienten (Pat.6) war wegen eines Pankreas-Ca. operiert worden. Zur Zeit der Untersuchung bestand ein Ikterus. Abb. 3 u. 4, Tab. 3



Tab. 3 : Stuhlfett und -gewicht unter Lipasesubstitution

Pat.	Name	Stuhlfett (g/Tg)		Stuhlgewicht (g/Tg)	
		ohne	mit Therapie	ohne	mit Therapie
1	J.,H.	116,40 ⁺	31,15	732,2	507,9
3	W.,D.	68,93	50,62	672,7	677,6
9	E.,M.	40,27	16,42	279,3	103,1
8	T.,D.	9,75	8,03	270,7	263,2
7	K.,M.	8,68	4,83	250,0	254,7
6	H.,P.	32,60	45,24	292,1	327,6
11	W.,G.	12,64	16,20	240,9	328,0

+ zugeführte Fettmenge: 125 g/Tag

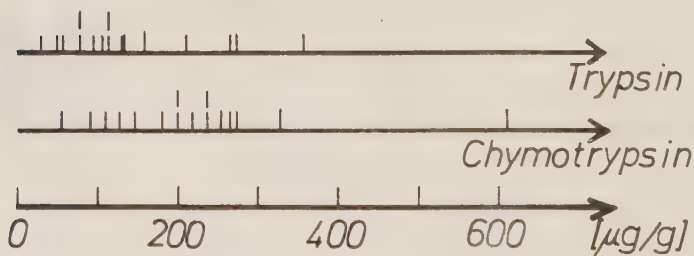
3.3. Fäkale Trypsin-Chymotrypsinausscheidung bei Normal- personen

Bei 16 pankreasgesunden Probanden wurde die Enzymkonzentration in Aliquots aus 24-Std-Sammelstuhl bestimmt. Die Verteilung der Enzymausscheidungen ist in Abb. 5 dargestellt.

Abb. 5

Verteilung der fäkalen

Trypsin- und Chymotrypsinkonzentrationen bei Kontrollpersonen



Die durchschnittliche Chymotrypsinkonzentration betrug $220 \mu\text{g/g}$ (Variationsbreite 54-611). In Übereinstimmung mit Angaben in der Literatur (2,52) werteten auch wir $120 \mu\text{g/g}$ als untere Normgrenze.

Die durchschnittliche Trypsinkonzentration lag bei $139,8 \mu\text{g/g}$ (Variationsbreite 28-357), als untere Normgrenze wurden $70 \mu\text{g/g}$ festgesetzt.

3.4. Vergleich Enzymausscheidung - Stuhlfettgehalt

Bei 13 Patienten wurden die fäkalen Trypsin- und Chymotrypsinkonzentrationen mit der Fettausscheidung verglichen. Nur in einem Fall (Pat. 15) waren alle drei Parameter gleichzeitig normal. Sonst war immer wenigstens ein Wert pathologisch. Tab. 4

Tab. 4 : Stuhlfett-, Chymotrypsin- und Trypsinausscheidung nach Pankreasresektion

Pat Name	Stuhlgew. (g/Tag)	Gesamtfett (g/Tag)	Trypsin ($\mu\text{g/g}$)	Chymotrypsin ($\mu\text{g/g}$)
1 J.,H.	676,7	81,95	2,1	9,0
2 St.,KH.	585,6	71,91	9,8	-
5 G.,E.	261,2	4,17	292,0	109,1
6 H.,P.	297,3	27,65	56,0	72,0
7 K.,M.	210,7	10,36	385,0	263,0
8 T.,D.	254,3	13,07	253,4	290,0
9 E.,M.	179,7	23,66	74,2	-
10 Ch.,J.	227,0	8,85	35,0	418,0
11 W.,G.	190,9	7,07	42,0	72,0
12 B.,F.	181,1	7,52	567,0	418,0
13 R.,F.	108,8	6,56	44,0	154,0
14 H.,G.	139,7	2,64	41,0	141,8
15 K.,K.	87,0	4,96	253,4	187,2

In 4 von 9 Fällen korrelierten pathologische Fettwerte mit pathologischen Enzymkonzentrationen (Pat. 1,2,6,11).

In einem Fall (Pat. 9) bestand neben einer Steatorrhoe nur eine erniedrigte Chymotrypsinausscheidung, und in einem weiteren Fall (Pat. 10) ging die Steatorrhoe mit pathologischer Trypsinkonzentration einher.

Bei 3 partiell-duodeno-pankreatektomierten Patienten (Pat. 7,8,12) bestand bei normalen Enzymwerten ein erhöhter Stuhlfettgehalt.

Eine gering verminderte Chymotrypsinausscheidung bestand bei dem Patienten (Pat. 5), bei dem nur ein schmaler Restsaum Pankreasparenchym erhalten war.

Bei 6 stationär untersuchten Patienten wurden die Enzymausscheidungen mehrmals kontrolliert. Dabei zeigte sich, daß die Trypsinbestimmung bei der ambulanten Untersuchung 4 mal, und die Chymotrypsinbestimmung in allen 6 Fällen mit dem Mittelwert aus mehreren Kontrollen ein übereinstimmendes Ergebnis brachte bezüglich der Normgrenze. Tab. 5

Tab. 5 :

Pat.	Name	Trypsin		Chymotrypsin	
		n amb.	n stat.	n amb.	n stat.
6	H.,P.	1 path	3 path	1 path	3 path
11	W.,G.	1 path	1 path	1 path	1 path
7	K.,M.	1 norm	3 path	1 norm	1 norm
8	T.,D.	1 norm	7 norm	1 norm	7 norm
9	E.,M.	1 norm	3 path	1 path	3 path
1	J.,H.	1 path	1 path	1 path	2 path

n = Anzahl der Bestimmungen

3.5. Enzymatischer Aktivitätsverlust durch Lagerung

Bei 10-tägiger Lagerung des Stuhls bei verschiedenen Temperaturen kam es zu einem ungleichmäßigen Abfall der Fermentaktivitäten. Die relativ geringste Enzymaktivierung erfolgte zwar bei -20°C , doch konnte auch hier nach Lagerung keine Aussage gemacht werden über die Aktivität in der frischen Stuhlprobe. Abb. 6 u. 7.

Abb. 6

*Trypsin: Restaktivität
prozentual vom Ausgangswert
nach 10 Tagen Lagerung*

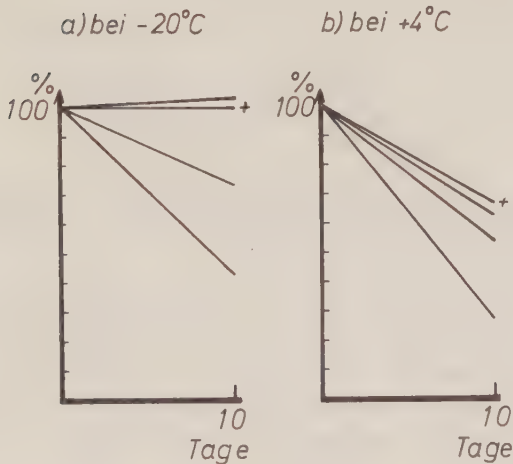
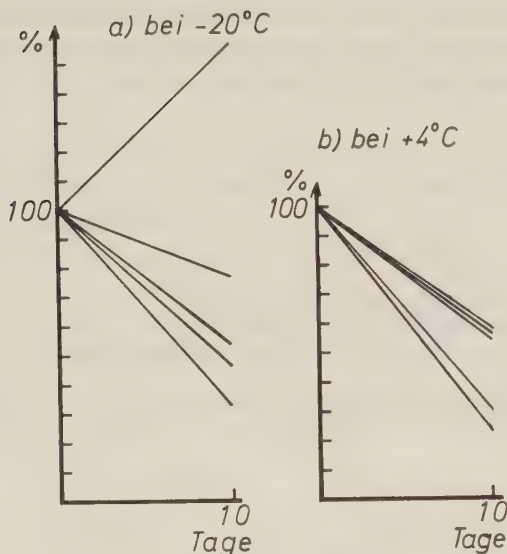


Abb. 7

Chymotrypsin: Restaktivität
prozentual vom Ausgangswert
nach 10 Tagen Lagerung



3.6. Vergleich des Enzymgehaltes in willkürlich entnommenen und Proben aus homogenisiertem Stuhl

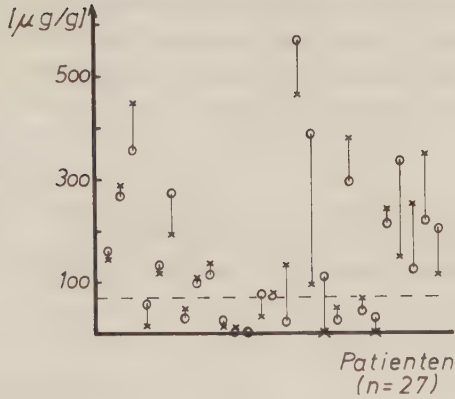
Parallel zu den Enzymmessungen in homogenisiertem Stuhl wurden in 27 Fällen für Trypsin und in 31 Fällen für Chymotrypsin in 2 willkürlich entnommenen Proben die Enzymkonzentrationen bestimmt, aus den erhaltenen Werten der Mittelwert gebildet und mit dem Homogenat verglichen.

Bei der Trypsinbestimmung wurde bezüglich der Normgrenze 24mal (= 88,8%) ein übereinstimmendes Ergebnis und 3mal ein differentes Ergebnis zwischen Homogenat- und Einzelstuhlprobe gefunden. Abb. 8

Abb. 8

Trypsin: Vergleich des Enzym-
gehaltes in homogenisierten(=o)
und willkürlich entnommenen(=x)
Stuhlproben

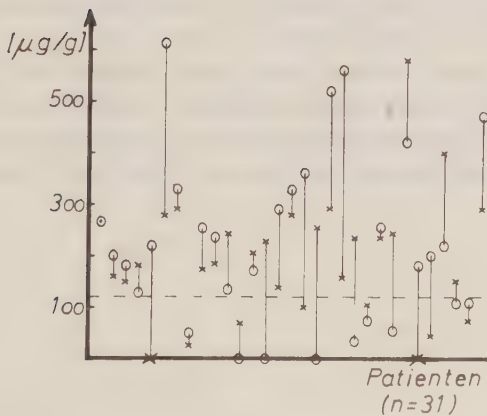
- 23 -



Bei der Chymotrypsinbestimmung wurde die gleiche Aussage nur
in 22 Fällen (= 71 %) erhalten, während 9 Fälle differierten.
Abb. 9

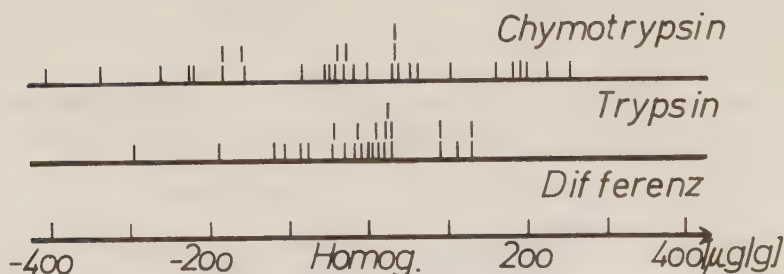
Abb. 9

Chymotrypsin: Vergleich des
Enzymgehaltes in homogeni-
sierten(=o) und willkürlich
entnommenen(=x) Stuhlproben



Unabhängig von ihrer Beziehung zum Normalwert waren die Differenzen zwischen dem Enzymgehalt in der Homogenatstuhlsprobe und dem Mittelwert aus den beiden willkürlich entnommenen Proben recht beträchtlich. Bei Trypsin waren die Maximaldifferenzen 131 bzw. -294 zwischen Einzel- und Homogenatstuhlsprobe, bei Chymotrypsin waren die Unterschiede noch größer, nämlich 255 bzw. -403. Abb. 10

Abb. 10
Absolute Differenz zwischen
Homogenat- und Einzelstuhlsprobe



4. Diskussion

4.1. Ausmaß der Malassimilation nach Pankreasresektion

Das Ausmaß der Malassimilation nach Pankreasresektion war in unseren Fettbilanzuntersuchungen unterschiedlich. Von 15 untersuchten Patienten wiesen nur die drei total Duodeno-Pankreatektomierten einheitlich einen sehr hohen Stuhl-

fettgehalt auf. Von 10 partiell Duodeno-Pankreatektomierten zeigten nur 4 eine ausgeprägte Steatorrhoe, ebenso wie ein Patient der beiden subtotal Resezierten.

Verdauungsinsuffizienzen nach totaler Pankreatektomie sind unvermeidbar und erfordern die klinische Überwachung der Patienten (28,7,10,9).

Ausfallserscheinungen bei partiell Resezierten dagegen werden unterschiedlich oft beobachtet (42,32,38). Die große Reservekapazität des Pankreas kann primär den Parenchymverlust ausgleichen. Erst ein Abfall der Lipasekonzentration im Duodenalsaft unter 10 % des Normwertes hat eine Fettverdauungsstörung zur Folge (13). Tritt trotzdem nach Teilresektion eine Verdauungsinsuffizienz auf, so muß eine Schädigung des exokrinen Restpankreas (Entzündung, Tumor) oder eine extra-pankreatische Ursache (siehe 1.3. Einleitung) angenommen werden.

4.2. Postoperative pankreatogene Maldigestion

Die Diagnose einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz ist entweder sehr aufwendig (Sekretin-Pankreocymmin-Test) oder unspezifisch (z.B. Stuhlfettbestimmung). Wir führten daher die Bestimmung der fäkalen Chymotrypsin-Trypsin-Ausscheidung durch, einen Suchtest für eine exkretorische Pankreasinsuffizienz, der verschiedentlich empfohlen und günstig beurteilt wurde (23,16,1,40,33).

Bei den beiden total Duodeno-Pankreatektomierten war ein vollständiger Funktionsverlust zu erwarten. So waren auch praktisch keine fäkalen Enzymkonzentrationen vorhanden. Die dennoch z. T. gemessenen geringen Fermentaktivitäten könnten zum einen auf einem Feststellungsfehler beruhen; zum anderen ist es

möglich, daß noch Enzymaktivitäten aus der vorhergehenden Substitutionstherapie vorhanden waren.

Bei den partiell Resezierten sollten die Enzymbestimmungen einen Aufschluß über die noch vorhandene Sekretionsleistung des Pankreas geben. Von 11 Patienten mußte in 4 Fällen aufgrund der pathologischen Enzymkonzentrationen auf eine exkretorische Pankreasinsuffizienz geschlossen werden.

Die Manifestation einer postoperativen Digestionsstörung nach partiellen Duodeno-Pankreatektomien scheint nicht allein vom Ausmaß der Resektion abhängig zu sein. So wurde in einer anderen Studie (37) in vier nachuntersuchten Fällen jeweils ein exokrin funktionstüchtiges Restpankreas anhand der fäkalen Chymotrypsinausscheidung gefunden. Andere Autoren wiederum beschrieben bei jedem von 11 Nachuntersuchten eine ebenfalls durch das Stuhlchymotrypsin ermittelte digestive Insuffizienz (38). Die Ursache dieses pathologischen Ausfalls könnte allerdings durch den kurzen Zeitraum zwischen Operation und Nachuntersuchung bedingt sein.

Bei 3 unserer 4 Patienten könnte eine postoperative Schädigung, sei es entzündlich oder tumorös, als Ursache der Funktionsstörung angenommen werden. Auch eine sekundäre Pankreasinsuffizienz als Folge der F II muß in Betracht gezogen werden. Sekretionsstörungen nach Magenresektionen wurden von verschiedenen Autoren anhand des Sekretion-Pankreocymintestes (4) oder einer pathologischen Chymotrypsinausscheidung (2) objektiviert. - Weiterhin könnte schon praeoperativ eine Verdauungsinsuffizienz bestanden haben.

Bei dem vierten Patienten war im Gegensatz zu den anderen eine 95% Linksresektion durchgeführt worden. Hier könnte die verminderte Chymotrypsinkonzentration durchaus aus dem Parenchymverlust resultieren.

Die von uns gemachten Beobachtungen lassen nur undifferenzierte Aussagen zu über das Vorliegen einer Maldigestion. Ob dieser eine primäre oder eine sekundäre Pankreasinsuffizienz zugrunde lag, war mit unseren Untersuchungsmethoden nicht festzustellen.

4.3. Wertigkeit der fäkalen Chymotrypsin-Trypsin-Bestimmung

Nach der Einführung der fäkalen Chymotrypsin-Trypsin-Bestimmung in die Klinik (23) und dessen Objektivierung in einer ausführlichen Untersuchung (2) fand dieser Test in der Pankreasdiagnostik bisher kaum Anwendung. Dabei scheint er durchaus geeignet, eine Vorauswahl für eine aufwendige Pankreasstimulationsuntersuchung zu treffen.

Der Aussagewert der Stuhlenzymaktivität wurde verschiedentlich mit dem Sekretin-Pankreocymin-Test überprüft. Die Korrelation zwischen Sondenuntersuchung und Stuhlenzymen wurde v.a. für Chymotrypsin allgemein als gut beurteilt. Bei Pankreopathien wurden 12,5% falsch-normale Chymotrypsin-Werte gefunden, wobei die Treffsicherheit mit zunehmender Schwere der Insuffizienz zunahm. Umgekehrt waren 10% der Werte der Kontrollpersonen falsch-pathologisch. Die Trypsinbestimmung erwies sich wegen einem zu hohen Prozentsatz falscher Werte als diagnostisch weniger zuverlässig. Dagegen soll aber das Verhältnis zwischen Chymotrypsin und Trypsin eine Aussage über den Schweregrad der Pankreasinsuffizienz ermöglichen (2).

Andere Autoren prüften nur das Chymotrypsin und erzielten entsprechende Resultate (39). Eine neue große Untersuchungsreihe ergab beim Vergleich mit dem Sekretin-Pankreocymin-Test nur 7 % falsch-pathologische und 3 % falsch-normale Werte (46).

Diese Bestimmungen wurden in willkürlich entnommenen Stuhlproben gemacht. So konnte die unangenehme 24-stündige Stuhlsammlung und das Homogenisieren umgangen werden. Die Korrelation zwischen Enzymgehalt in Einzelstuhlproben und totaler täglicher Enzymausscheidung wurde, außer bei extrem hohen Stuhlvolumina (<400 ml/Tg), als ausreichend für einen screeningtest gefunden (2). Mehrfachbestimmungen sollten jedoch den diagnostischen Aussagewert eindeutig erhöhen (51,46,39). In einem kleinen Patientenkollektiv war so eine einwandfreie Unterscheidung zwischen Pankreasgesunden und -kranken möglich (39).

Nach unseren Ergebnissen ist eine 24-stündige Stuhlsammlung mit Homogenisieren empfehlenswert. Beim Stuhlchymotrypsin bestand z.B. nur in 71 % eine Korrelation zwischen Einzel- und Homogenatstuhlprobe. Durch die Stuhlsammlung wird die diagnostische Wertigkeit erhöht. Die Belastung durch das Homogenisieren wird durch den Wegfall der Mehrfachbestimmungen kompensiert. Eine empfohlene 72-stündige Sammlung (6) ist aber nach unserer Meinung nicht notwendig. Bei 6 Patienten führten wir an mehreren Tagen (bis zu 8 Tagen) Kontrollen durch. Bezüglich der Normgrenze entsprach sich das Chymotrypsin immer, das Trypsin in 4 Fällen.

Weiterhin überprüften wir an 5 Stuhlproben die "auffallende Stabilität" (46) der Enzyme bei Lagerung. Unsere Ergebnisse entsprachen nicht dieser Beobachtung, sondern denen einer anderen Untersuchung (2). Wegen der inkonstanten Aktivitätsabnahme sowohl bei -20°C als auch bei $+4^{\circ}\text{C}$ halten wir eine sofortige Enzymuntersuchung für erforderlich. Die Enzymaktivitätsschwankungen sind im übrigen ungeklärt. Die Stabilität könnte durch Bindung an Eiweiß bedingt sein (23,15). Auch

pH-Änderungen könnten eine Rolle spielen.

Die angegebene geringe Zuverlässigkeit des Trypsins prüften wir mit der Chymotrypsin- und Stuhlfettbestimmung. Danach halten wir das Trypsin durchaus zur Bewertung einer Pankreasinsuffizienz geeignet. Außer zweier falsch-pathologischer Werte (bei 13 Patienten) war das Trypsin dem Chymotrypsin durchaus gleichwertig.

Insgesamt sprechen auch unsere Befunde für die fäkale Enzymbestimmung als einfache und zuverlässige Testmethode des exokrinen Pankreas. Sie ist jederzeit wiederholbar, für den Patienten wenig belastigend und einfach durchführbar. Allerdings halten wir die 24-stündige Stuhlsammlung mit Homogenisieren, die rasche Weiterverarbeitung und die gleichzeitige Messung von Trypsin und Chymotrypsin für sinnvoll.

4.4. Therapeutische Probleme

Die Therapie der Steatorrhoe nach Pankreasresektion hat sich allgemein als schwierig erwiesen (28,7,10), während Kohlenhydrat- und Eiweißverdaunstörungen durch Fermentsubstitution gut zu behandeln sind.

Eine ausreichende Fettresorption ist Voraussetzung für die Aufnahme der fettlöslichen Vitamine A,D,E,K, für Calcium und die essentiellen Fettsäuren Linol-, Linolen- und Arachidonsäure. Ein Mangel dieser Stoffe kann in Blutungsneigung, Osteopathien, Tetanie und Hemeralopie zum Ausdruck kommen. Ein circulus vitiosus entsteht, wenn der Steatorrhoe eine Diarrhoe folgt, wie sie durch Hydroxyfettsäuren und dekonjugierte Gallensäuren bedingt sein kann: durch die resultierende beschleunigte Darmpassage wird die Malabsorption potenziert.

Neben dem Ausmaß der Steatorrhoe ist daher auch ihre Dauer bedeutsam. Als Toleranzgrenze wurden 15 g Fett/Tag angegeben (14), die Dauer wurde nicht näher definiert. Da eine Besserung

der Fettresorption bei unseren Patienten nicht zu erwarten war, wären von 15 Untersuchten 8 behandlungsbedürftig. Die Wirkung einer mikrobiellen Lipase auf diese Steatorrhoe nach Pankreasresektion war in unserem Kollektiv bei 5 von 7 Fällen offensichtlich, wenn auch nur bei einem Patienten die Steatorrhoe vollständig behoben wurde. Eine völlige Normalisierung der Fettausscheidung ist auch von anderen Untersuchern kaum beschrieben worden.

Ein Nichtansprechen auf Lipase ist auch andererseits (7,48) beobachtet worden. Es könnten Zweifel am Zusammenhang zwischen Steatorrhoe und Pankreasinsuffizienz aufkommen. Durch die Stuhlenzyme wurde aber bei unseren beiden Patienten eindeutig eine exkretorische Funktionsstörung diagnostiziert. Komplizierende Faktoren müssen hier als Ursache der gestörten Fettresorption angenommen werden. So bestand bei einem der beiden Patienten zur Zeit der Untersuchung ein Ikterus, die Stühle waren acholisch, womit ein intestinaler Gallensäuren-Mangel die Steatorrhoe verursacht haben könnte. - Zum anderen hängt die Wirksamkeit der Pankreasfermentpräparate bei der Fettverdauung neben ihrem Schutz gegen Säureinaktivierung und ihrem Lipasegehalt im wesentlichen ab von dem Zeitpunkt der Freisetzung ihrer Wirksubstanz im oberen Darmtrakt (51, 50). Ein verspätetes Freiwerden der digestiven Potenz der Lipase mag bei dem anderen Patienten die Erklärung für den fehlenden therapeutischen Effekt gewesen sein.

Bei der Therapie einer Maldigestion sollte daher außer der Art und der Dosis des Präparates beachtet werden, wann und wo im Darmtrakt die Wirksubstanz freigesetzt wird.

4.5. Vergleich Stuhlfett - fäkale Enzyme

Eine Steatorrhoe nach Pankreasresektion trat in unserem Kollektiv relativ oft auf. Durch die Enzymbestimmung konnten wir aber nur in der Hälfte der Fälle (5mal) eine Pankreasinsuffizienz nachweisen. Postoperative exkretorische Sekretionsstörungen scheinen demnach insgesamt wesentlich geringer als aus der Literatur hervorgeht. Die postoperativ extrapankreatisch bedingten Steatorrhoen dagegen werden zu wenig berücksichtigt.

Das ist vor allem bedeutsam für die Behandlung einer nach Pankreasresektion auftretenden Fettverdauungsstörung. Therapeutisch genügen Fermentpräparate allein oft nicht, selbst wenn eine digestive Insuffizienz nachgewiesen wurde. In unserer Untersuchung traf dies für 2 Patienten zu. Auch andere Untersucher (?) konnten bei total Pankreatektomierten durch Enzympräparate das Stuhlfett nicht senken.

5. Zusammenfassung

Die Verdauungsleistung nach Pankreasresektion wurde bei 15 Patienten untersucht. Bei 7 Patienten mit einer Fettausscheidung von >10 g/Tag wurde die Untersuchung unter Bilanzbedingungen stationär wiederholt und zusätzlich die therapeutische Beeinflussbarkeit der Fettverdauungsstörung durch mikrobielle Lipase geprüft. Parameter für eine Malassimilation waren der quantitative Stuhlfettnachweis nach Van De Kamer und die fäkale Chymotrypsin-Trypsin-Bestimmung nach Willig.

Die diagnostische Wertigkeit der fäkalen Enzymbestimmung wurde untersucht. Die Enzymstabilität bei Lagerung über 10 Tage wurde an 5 Proben bestimmt. Der Aussagewert des Trypsin- bzw. Chymotrypsingehaltes in Einzel- und Homogenatstuhlproben wurde in 27 bzw. 31 Fällen verglichen. Die Fermentausscheidung von 16 Kontrollpersonen wurde ermittelt.

Die Stuhlfettanalyse ergab bei 10 Pankreasresezierten eine Fettverdauungsstörung. Zwischen Ausmaß der Steatorrhoe und dem Resektionsverfahren bestand außer bei den total duodeno-pankreatektomierten Patienten kein enger Zusammenhang. Eine Herabsetzung der Steatorrhoe durch Lipase konnte in 5 von 7 Fällen erreicht werden.

Durch die fäkale Enzymbestimmung wurde bei 5 Operierten eine pankreatogene Maldigestion nachgewiesen. Die Enzyme erwiesen sich als wenig lagerungsbeständig. Die Treffsicherheit der Fermentbestimmung im homogenisierten Sammelstuhl war deutlich besser als in willkürlich entnommenen Einzelproben.

Die fäkale Chymotrypsin-Trypsin-Bestimmung ist als einfache und zuverlässige Testmethode des exokrinen Pankreas geeignet. Zur Verlaufskontrolle einer Pankreasinsuffizienz empfiehlt sich die gleichzeitige Bestimmung von Trypsin- und Chymotrypsin. Die Enzymbestimmung in frischen Stuhlproben aus homogenisiertem Sammelstuhl ist empfehlenswert.

6. Literaturverzeichnis

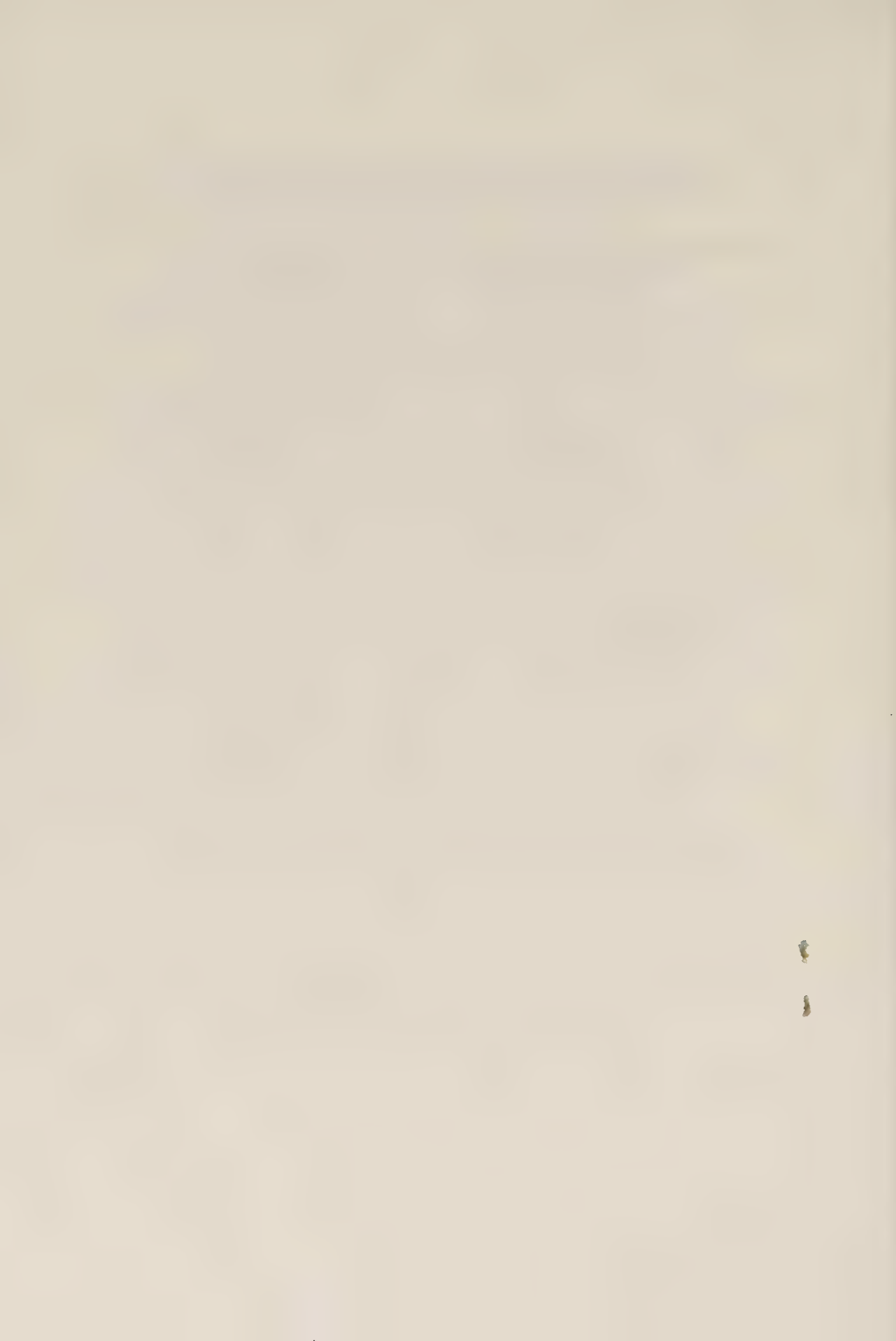
1. Ammann, R.: Fortschritte in der Pankreasfunktionsdiagnostik. Fortschr. Med. 87:267-72, 1969
2. Ammann, R.: Fortschritte in der Pankreasfunktionsdiagnostik. Exper. Med. Patho. Klin. 22, 1967
3. Ammann, R., A. Akovbiantz, P. Deyhle, P. Hahnloser, F. Largiader, J. Wellauer: Diagnose und Therapie der chronischen Pankreatitis. DMW 99:2057-64, 1974
4. Babkin, E.P.: Secretory mechanisms of the digestive glands. Hoeber Med. Div., New York 1950
5. Beno, I.: Die Pankreasfunktion nach der Magenresektion. Dt. Zschr. Verdau. Stoffwechselkr. 32:383-89, 1972
6. Bonin, J.: Fecal chymotrypsin: a reliable index of exocrine pancreas function in children. J. Pediatr. 83:594-600, 1973
7. Brunner, E., H. Frischauf, R. Kühlmayer: Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von totaler Pankreatektomie. Wien. klin. Wschr. 80:805-08, 1968
8. Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 2. Aufl. Walter De Gruyter & Co. Berlin 1971, S. 428
9. Creutzfeldt, W., E. Kern, F. Kümmerle, J. Schumacher: Die radikale Entfernung der Bauchspeicheldrüse beim Menschen. Indikation, Ergebnisse, Folgerung. Ergebn. Inn. Med. Kinderheilkd. 16:79-124, 1961
10. Creutzfeldt, W., F. Kümmerle, E. Kern: Beobachtungen an 4 Patienten mit totaler Duodeno-Pankreatektomie wegen eines Karzinoms des Pankreas. DMW 84:541-49, 1959
11. Davenport, H.W.: Physiology of the digestive tract. 2. Edition, 1966, S. 93-116, 130-140
12. Demling, L.: Physiologie der Oberbaucheinheit. DMW 99:1029-32, 1974
13. Di Magno, E.P., V.L.W. Go, W.H.J. Summerskill: Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. New Engl. J. Med. 288:813, 1973

14. Drube H. Chr.: Untersuchungen zur medikamentösen Therapie der Verdauungsinsuffizienz.
Zschr. Gastroenterol. 1:358-66, 1963
15. Dyck, W.P.: Titrimetric measurement of fecal trypsin and chymotrypsin in cystic fibrosis with pancreatic exocrine insufficiency.
Am. J. Dig. Dis. 12:310, 1967
16. Dyck, W., R. Ammann, H. Rosenmund: Quantitative determination of fecal chymotrypsin as a screening test for pancreatic exocrine insufficiency.
Am. J. dig. dis. 10:530, 1965
17. Ewe, K.: Malabsorptionssyndrome. Therapiewoche 24:2522, 1974
18. Ewe, K.: Endogene Laxantien. Therapiewoche 24:2556, 1974
19. Fitzgerald, P.J., B.M. Carol, L. Rosenstock: Pancreatic acinar cell regeneration. Nature 212:594-96, 1966
20. Forell, M.M., H. Stahlheber: Gallenwege und exokrines Pankreas. In: Siegenthaler, W.: Klin. Pathophysiologie 2. Aufl.; Thieme Stuttgart 1973 S. 762-782
21. Goebell, H.: Pathophysiologische Grundlagen des Malabsorptionssyndroms. Chirurg 45:1-6, 1974
22. Goldstein, F.: Malabsorption following gastrectomy. In: Thompson, Ch.M., D. Berkowitz, E. Polish: The stomach. Grune & Stratton, New York and London 1967, S. 430-439
23. Haverback, B.J., B.J. Dycke, P.J. Gutentag, D.W. Montgomery: Measurement of trypsin and chymotrypsin in Stool. A diagnostic test for pancreatic exocrine insufficiency. Gastroenterol. 44:588-97, 1963
24. Hess, W.: Pankreas. In: Hellner, Nissen, Vosschulte: Lehrbuch der Chirurgie. 3. Auflage, 1962, S. 701
25. Hotz, H.W.: Langzeitbehandlung des Gastrektomierten. Schweiz. med. Wschr. 98: 1039-43, 1968
26. Hotz, J., R. Goberna, P.H. Clodi: Reserve capacity of the exocrine pancreas. Digestion (Basel) 9:212-222, 1973

27. Kalser, M.H., C.A. Leite, W.D. Warren: Fat assimilation after massive distal pancreatectomy.
New Engl. J. Med. 279:570-76, 1968
28. Kühnlein, E.: Stoffwechselprobleme der totalen Pankreatektomie am Menschen. MMW 101: 1592-95, 1959
29. Korelitz, B.J., Janowitz: The physiology of intestinal absorption. A Mount Sinai Hospital Monograph on the Malabsorptionssyndrom, 7-26, 1957
30. Kümmerle, F.: Chirurgie der chronischen Pankreatitis. Langenbecks Arch. Chir., Kongressberichte 334, 1973
31. Kümmerle, F., K. Beck, R. Tenner: Leben ohne Pankreas. DMW 94:691-94, 1969
32. Lankisch, P.G., K. Fuchs, H. Schmidt, H.J. Peiper, W. Creutzfeldt: Ergebnisse der operativen Behandlung der chronischen Pankreatitis mit besonderer Berücksichtigung der exokrinen und endokrinen Funktion. DMW 100:1048-60, 1975
33. Löffler, A., R. Ernst, S.E. Miederer, O. Stadelmann: Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl mit Succinyl-L-Phenylalanin-P-Nitroanilid (Subhepa) in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen. Med. Klinik 70:1755-1758, 1975
34. Martini, G.A., E.O. Riecken: Dünndarm. In: Siegenthaler, W.: Klin. Pathophysiol., 2. Aufl.; Thieme Stuttgart 1973 s. 716-724
35. Martini, G.A., E.O. Riecken: Pankreas. In: Siegenthaler W.; Klin. Pathophysiol., 2. Aufl., Thieme Stuttgart 1973, S. 770-782
36. Martini, G.A., H.A. Schmidt: Magen. In: Siegenthaler, W.: Klin. Pathophysiol. 2. Auflage; Thieme Stuttgart 1973, S. 704-715
37. Maurer, W., M. Kaufmann, H. Kaess, M. Voirol, G.A. Eorel, U. Duperrex, G. Miller: Funktionelle Ergebnisse nach Duodeno-Pankreatektomie DMW 99:1863-66, 1974

38. Mielke, F., H.G. Beger, Th. Schirop: Digestive und inkretorische Funktionen nach partieller Duodeno-Pankreatektomie. DMW 100:171-76, 1975
39. Moeller, D.D., D. Dewey: Diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency by fecal chymotrypsin activity. Am. J. Dig. Dis. 18:792-96, 1973
40. Muller, L., Z.S. Wisniewski, J. Hansky: The measurement of fecal chymotrypsin. A screening test for pancreatic exocrine insufficiency. Aust. Ann. Med. 1:47-49, 1970
41. Nagel, W., F. Willig, W. Peschke, F. Schmidt: Über die Bestimmung von Trypsin und Chymotrypsin mit Aminosäuren-p-nitroaniliden. Hoppe Seylers Zschr. physiol. Chem. 340:1-10, 1965
42. Oyelowo, J.P.: Exkretorische Pankreasfunktion nach Pankreasresektion und ihre therapeutische Beeinflussbarkeit. Dissertationsschrift, I. Med.Klin. Mainz 1973
43. Pichotka, J.: Der Stoffwechsel der Organismen. In: Keidel, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, 2. Aufl.; Thieme Stuttgart 1970, S. 160-190
44. Rick, W., K. Heikel, H. Schmidt, K. Sickinger: Störungen der Verdauung und Resorption. Wissenschaftl. Berichte Merck 6, 1971, S. 45
45. Schmid. M.: Leber. In: Siegenthaler, W.: Klin. Pathophysiol., 2. Aufl.; Thieme Stuttgart 1973, S. 731-761
46. Schneider, R., H.K. Dürr, J.Ch. Bode: Diagnostische Wertigkeit der Bestimmung von Chymotrypsin im Stuhl für die Erfassung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. DMW 99:1449-54, 1974
47. Shingleton, W.W., W.O. Dobbins: Malabsorption Syndroms. S. 22-31
48. Tillander, H.F.: Enzymsubstitution nach operativer Pankreasinsuffizienz. MMW 9:388-93, 1970

49. Van De Kamer, J.H., H. ten Bokkel Huinink, H.A. Weyers:
Rapid method for the determination of fat in feces.
J. Biol. Chem. 177:347-55, 1949
50. Wanitschke, R., K. Ewe, J.P. Oyelowo: Maldigestion nach
Pankreasresektionen und ihre therapeutische Be-
einflußbarkeit. DMW 98:1212-1221, 1973
51. Willig, F.: Über verschiedene Formen der durch Enzymmangel
bedingten Verdauungsinsuffizienz.
Therapiewoche 20:2715-22, 1970
52. Willig, F., W. Körber: Eine Methode zur Bestimmung von
Trypsin und Chymotrypsin im Stuhl mit Amino-p-
nitroaniliden. Z. Gastroenterol. 5: 33-36, 1967
53. Zastrow, R.: Gastrogene und pankreatogene Verdauungs-
insuffizienz. Zschr. inn. Med. 29:936-940, 1974



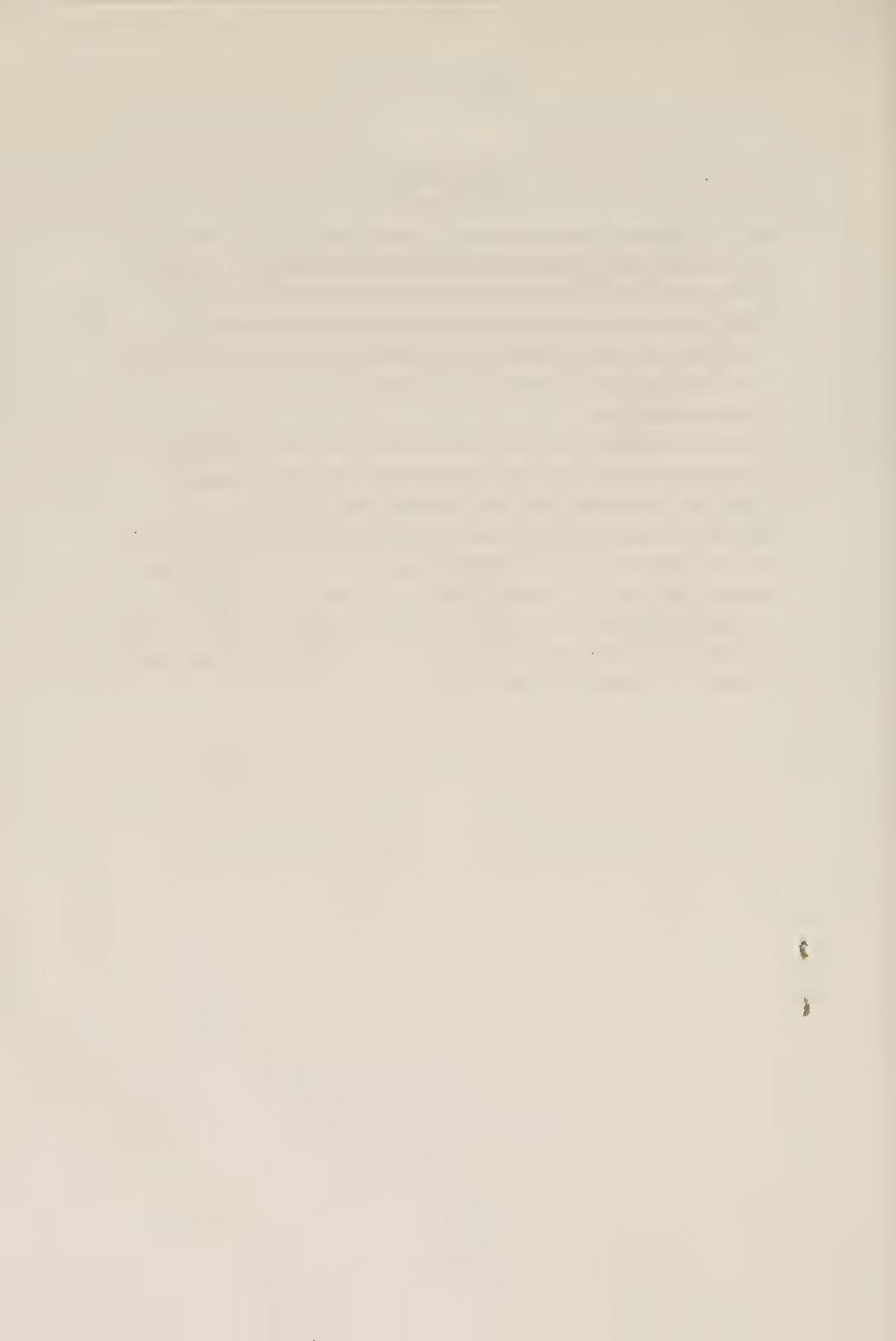
Lebenslauf

Am 5. Oktober 1950 wurde ich, Annette Voß, als erstes von drei Kindern des Landwirtes Theo Voß und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Gabriel, in Finnentrop geboren.

1957 erfolgte die Einschulung in die kath. Volksschule Helden, 1961 der Wechsel zum privaten neusprachlichen Mädchen-Gymnasium St. Ursula in Attendorn. 1969 legte ich die Reifeprüfung ab.

Bis zu der Zulassung zum Medizinstudium studierte ich ein Semester Jura an der Universität Köln und zwei Semester Biologie/Geographie an der Universität Gießen.

Im Sommersemester 1971 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Mainz. Dort bestand ich nach dem Wintersemester 1971/72 das Vorphysikum, nach dem Wintersemester 1972/73 das Physikum. Seit Oktober 1974 habe ich mich unter Anleitung von Prof. Dr. med. Ewe mit der Durchführung meiner Dissertationsarbeit beschäftigt.



Herrn Prof. Dr. Ewe danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Weis für die Übernahme des Korreferates und Herrn Dr. Mangold, Chir. Klinik, für die Überlassung der Krankenblätter.

